Klinische und serologische Befunde nach der Typhus-Schutzimpfung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfasst und einer hohen medizinischen Fakultät

der

k. bayr. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilhelm Woltering
aus Münster i. W.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

MÜNCHEN 1916.
RUDOLPH MÜLLER & STEINICKE.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Herr Geh.-Rat Prof. Dr. Friedrich Ritter v. Müller.

Nachdem im Jahre 1884 von Eberth und Gaffky der Typhusbazillus als Erreger des Typhus abdominalis entdeckt worden war, verbreitete sich im Laufe der folgenden Jahre die Auffassung allgemein, daß die Ausscheidungen typhusinfizierter Menschen die Krankheitserreger enthalten und allein als Infektionsquelle des Typhus in Betracht kommen. Infolgedessen wurden besonders die hygienischen Einrichtungen verbessert, Abfallstoffe beseitigt, für einwandfreies Trinkwasser gesorgt usw. Diese prophylaktischen Maßnahmen haben sich als eins der wichtigsten Kampfmittel gegen den Typhus bewährt.

Doch gibt es örtliche und zeitliche Verhältnisse, wo diese Maßnahmen sich schlecht durchführen lassen; deshalb suchte man in Analogie der präventiven Schutzimpfung gegen Pocken und Cholera auch einen Impfstoff gegen Typhus herzustellen. Zunächst stellte man nur Tierversuche an. Die erste prophylaktische Impfung wurde bereits 1887 von Beumer und Peiper vorgenommen. Sie injizierten Hammeln anfangs kleinste Mengen, dann steigende Dosen einer Aufschwemmung lebender Typhusbazillen. Die so vorbehandelten Tiere ertrugen hinterher eine Einspritzung, die für nichtbehandelte Tiere bereits tötlich war. — Diese Beobachtung wurde später von Brieger, Kitasato und Wassermann (1892) und von Petruschky (1902) bei Mäusen voll bestätigt. Chantemesse und Widal zeigten dann 1888, daß man auch mit abgetöteten Typhusbazillen eine Immunität gegen Typhus bei verschiedenen Tierarten erzeugen kann.

Im Jahre 1896 stellten Pfeiffer und Kolle zuerst fest, daß das Blutserum von Typhusrekonvaleszenten und typhusimmunen Tieren die Fähigkeit besaß in der Bauchhöhle des Meerschweinchens Typhusbazillen aufzulösen. (Pfeifferscher Versuch.) Diese aktive Immunität des Organismus beruhte auf dem Vorhandensein spezifischer im Blutserum nachweisbarer Schutzstoffe oder Antikörper. Auf Grund ihrer wissenschaftlichen Unterlagen gingen Pfeiffer-Kolle in demselben Jahre 1896 dazu über, als erste mit abgetöteten Typhusbazillen Typhusschutzimpfung beim Menschen vorzunehmen. Sie töteten Typhusbazillen-Aufschwemmungen, die durch Abwaschen von Agarkulturen mit physologischer Kochsalzlösung gewonnen waren, durch einstündiges Erhitzen auf 56° (später 60°) ab. Es gelang ihnen durch subcutane Injektionen von 1 Normalöse = 2 mg Bak-

terienmasse der noch mit Phenol versetzten Lösung im Blutserum der geimpften Versuchspersonen spezifische Schutzstoffe hervorzurufen. Durch ihre ausgedehnten systematischen Untersuchungen haben Pfeiffer-Kolle somit eine breite wissenschaftliche Grundlage für den weiteren Ausbau der Typhusschutzimpfung geschaffen.

Fast gleichzeitig, aber unabhängig von den genannten Autoren, hatte der Engländer Wright die Schutzimpfung beim Menschen praktisch geübt. Er verwendete statt des Agarimpfstoffes abgetötete Bouillonkulturen, um den Impfstoff leichter in größeren Mengen herstellen zu können. Im Jahre 1899 führte er die Schutzimpfung bei den in Indien, Südafrika und Aegypten stehenden englischen Heeren ein. Seine große, vielleicht nicht ganz einwandfreie Statistik ergibt, daß es möglich ist, die Empfänglichkeit für die Krankheit auf die Hälfte herabzudrücken und auch die Sterblichkeit der trotz vorangegangener Impfung erkrankten um mehr als die Hälfte zu vermindern. Als Nachteile seines Impfverfahrens werden angegeben: nicht gleichmäßige Zusammensetzung seines Impfstoffes, Schwierigkeiten der Dosierung, Unsicherheit des sterilen Arbeitens mit Bouillonkulturen.

Von den vielen Versuchen das Impfverfahren zu verbessern, seien einige erwähnt. Bassenge und Rimpau hatten 1903 gute Erfolge mit öfter wiederholten Injektionen kleinerer Dosen ($^1/_{50}$-$^1/_{20}$-$^1/_5$ Oese) nach Pfeiffer-Kolle. Shiga-Neisser wandten Hitzeextrakt aus Typhusbazillen, das sind „freie Rezeptoren", an. Wassermann stellte ein Impfpulver aus verschiedenen ausgewählten Typhusstämmen her, die ein besonders großes Bindungsvermögen besaßen.

Es ist selbstverständlich, daß vor allem die Heeresverwaltung allen Errungenschaften auf dem Gebiete der Typhusforschung das regste Interesse entgegenbrachte, um in Friedens- und Kriegszeiten diese verheerende Krankheit energisch bekämpfen zu können. Hatte doch im deutsch-französischen Krieg 1870/71 der Typhus abdominalis 60% aller Sterbefälle an Krankheiten ausgemacht. Die Anforderungen nun, die die Medizinalabteilung des Kgl. preuß. Kriegsministeriums an ein brauchbares Typhusschutzimpfverfahren gestellt hatte, waren folgende:

1) Einfachheit und Geringfügigkeit des Eingriffs bei Ausführung der Impfung;
2) Möglichst geringfügige, keinesfalls länger andauernde Gesundheitsstörungen im Gefolge der Impfung;
3) Eine Steigerung der Schutzstoffansammlung im Körper des Geimpften von solcher Größe und Ausdauer, daß zum mindesten eine Herabsetzung der Erkrankungs- und Sterbegefahr unzweifelhaft wird.

Nachdem in Deutschland bisher noch keine Gelegenheit vorhanden gewesen war, an einem größeren Material Erfahrungen über Typhusschutzimpfung an Menschen zu sammeln, wurde in den Jahren 1904/06 fakultativ bei dem südwestafrikanischen Aufstand großzügig die bisher bekannten Schutzimpfverfahren auf ihre Brauchbarkeit geprüft. Es erwies sich, namentlich in Bezug auf Höhe der Schutzwerte das Pfeiffer-Kolle'sche Impfverfahren als das beste. Das Ergebnis der Typhusschutzimpfung war ein gutes: bei 7287 Geimpften traten nur 5,09%, bei 9209 Nichtgeimpften 9,84% Typhusfälle auf. Die Mortalität betrug bei Geimpften 0,33%, bei Nichtgeimpften 1,26%. Ueberall zeigte sich aber ein Nachteil darin, daß die Reizerscheinung bei der Impfung häufig eine zu heftige war. Diesem Uebel suchte man durch eine möglichst schonende Art der Abtötung der Typhusbazillen abzuhelfen. Als wichtigste Methoden seien die von Leishmann, Vincent und Russel erwähnt. Leishmann benutzte 1909 zur Abtötung seiner Bouillonkulturen Temperaturen von 53°; Russel 1912 Agarkulturen von 56° C. Vincent vermeidet Temperatureingriffe und sterilisiert den polyvalenten Impfstoff durch Schütteln mit Aether.

In Deutschland ist man bei der Abtötung durch Wärmeeinwirkung geblieben. Bald nach Ausbruch des Krieges 1914 wurde vom Kriegsministerium die Typhusschutzimpfung im ganzen deutschen Heere obligatorisch eingeführt. Zugleich gab die Medizinalverwaltung folgende Gebrauchsanweisung für die Vornahme der Typhusschutzimpfung heraus:

1) Einspritzungsstelle unter die Haut, oberhalb linker Brustwarze. Vor Einspritzung mit Alkohol oder Brennspiritus oder Jodtinktur desinfizieren;
2) Einspritzungszeit: Nachmittags (4 Uhr), um Impfreaktion während der Nacht abklingen zu lassen; es ist aber auch zu anderer Zeit zulässig;
3) Spritze und Kanüle auskochen. Kanüle nach jeder Einspritzung wechseln und auskochen;
4) Typhusschutzimpfung
   a. mindestens 2, womöglich 3 Einspritzungen,
   b. erste Einspritzung = 0,5 ccm Impfstoff; zweite und dritte Einspritzung, je 1 ccm Impfstoff;
   c. Zwischen je zwei Einspritzungen mindestens 7 Tage Pause.

Entsprechend dieser Verordnung wurde auch die Sanitätskompagnie, der ich seit Kriegsbeginn angehöre, durchgeimpft. Dank der Güte meiner Vorgesetzten war es mir möglich genaue Beobachtungen und Untersuchungen bei sämtlichen Mannschaften der Kompagnie vorzunehmen.

Die erste Einspritzung fand statt am 22. XII. 1914.
„ zweite „ „ „ „ 30. XII. 1914.
„ dritte „ „ „ „ 7. I. 1915.

Einige Monate später kam der Befehl zu einer zweiten Typhusschutzimpfung, bestehend aus zwei Einspritzungen, das erste Mal 0,5 ccm, das zweite Mal 1,0 ccm Impfstoff. Wir nahmen die Wiederimpfung 7½ Monate nach der ersten vor und zwar am 14. VIII. 1915 und am 22. VIII. 1915, resp. 28. VIII.

Geimpft wurde mit frisch geliefertem Impfstoff aus

1) dem hygienischen Institut, Halle;
2) dem kgl. Inst. f. experiment. Therapie, Frankfurt a. M.;
3) dem kgl. Inst. f. Infektionskrankheiten „Robert Koch";
4) dem medizinischen Untersuchungsamt der Kaiser-Wilhelm-Akademie.

Die Wiederimpfung wurde gesetzt mit polyvalentem Impfstoff aus

1) dem Kaiserlichen Gesundheitsamt;
2) dem Medizinischen Untersuchungsamt der Kaiser-Wilhelm-Akademie.

Sämtliche Kulturen waren auf Agar gezüchtet und bei 54° abgetötet worden.

Vor der Einspritzung wurde der Impfstoff vorsichtig durchgeschüttelt; einmal angebrochene Flaschen wurden nicht wieder verwendet. Als Desinfiziens benutzten wir statt Jodtinktur Alkohol, um die Impfreaktion gut beobachten zu können. Im Uebrigen folgten wir genau der Vorschrift. Geimpft wurden 296 Mann, die durchschnittlich im Alter von 29—33 Jahren standen.

Durch die Einverleibung des Typhusimpfstoffes werden im menschlichen Körper die verschiedensten Veränderungen hervorgerufen, die zum Teil bald wieder vorübergehen, zum Teil noch lange Zeit fortbestehen zu können. Man teilt die Folgeerscheinungen ein in örtliche Reaktion, die an der Stelle der Injektion und deren nächsten Umgebung auftritt, und Allgemeinreaktion. Beide sind bereits von so vielen Autoren eingehend beschrieben worden, daß ich sie nur kurz zu berühren brauche.

Oertliche Reaktion.

Einige (2—3) bis ungefähr 24 Stunden nach der Injektion traten lokale Erscheinungen verschiedener Art auf. Es sind dies Rötung, Schwellung und Infiltration; die Rötung kann diffus oder auch umschrieben sein. Ferner kommt es unabhängig von diesen Reizerscheinungen zu Druckempfindlichkeit, Juckreiz, Spannungsgefühl, auch Schmerzempfindung an der Brust bei Bewegungen des Armes. Diese subjektiven Symptome sind sehr variabel und deswegen bedeutungslos, weil sie nach der Sensibilität der einzelnen Individuen verschieden empfunden werden. Zur örtlichen Reaktion sind sodann noch zu rechnen Drüsenschwellung in den abhängigen Partien (eventuell auch schmerzhaft) und Lympfangitis.

Rötung und Infiltration ließen sich objektiv genau feststellen und tabellarisch verwerten. Geringe Rötung, die unbedingt nur als Injektionsröte anzusprechen war, wurde nicht berücksichtigt. Als sehr stark wurden Rötung und Schwellung angesehen, wenn sie eine Größe von über zwei Fünfmarkstücken, Handfläche oder mehr erreichten.

1. Typhusschutzimpfung.

	keine Rötung u. Schwellung	mittelst. Rötung u. Schwellung	sehr starke Rötung und Schwellung
I. Injektion	48,2%	48,4%	3,4%
II. Injektion	31,3%	59,0%	9,7%
III. Injektion	61,3%	32,9%	6,8%

Es reagierten also örtlich:

bei der I. Injektion	51,8%
„ „ II. „	68,7%
„ „ III. „	38,7%.

Wie man aus diesen Zahlen sieht, zeichnet sich die zweite Einspritzung durch die Stärke der Reaktion besonders aus; namentlich hat sich der Prozentsatz der stark Reagierenden im Vergleich zur I. Injektion bedeutend erhöht. — Vereiterungen und Nekrosen wurden niemals beobachtet.

Die lokalen Erscheinungen gingen in 1—2 Tagen von selbst zurück; manchmal blieb nur noch ein blauroter Fleck einige Zeit bestehen. Die subjektiven Symptome schwanden im großen ganzen schneller.

Bei der Wiederimpfung zeigten sich im Auftreten und Schwinden der örtlichen Reaktion ähnliche Vorgänge wie bei der I. Impfung. Nur fiel eine bemerkenswerte Aenderung in dem Verhältnis der Prozentzahlen der I. und II. Injektion

im Vergleich zur I. Impfung auf. Es hat sich nämlich jetzt der höhere Prozentsatz zu Gunsten der I. Injektion verschoben.

Wir kommen auf diese Beobachtung später noch zurück.

2. Typhusschutzimpfung.

	keine Rötung u. Schwellung	mittelst. Rötung u. Schwellung	sehr starke Rötung und Schwellung
I. Injektion	53,4%	41,4%	5,2%
II. Injektion	65,8%	29,2%	5,0%

Es reagierten also örtlich:

bei der I. Injektion 46,6%
„ „ II. „ 34,2%.

Schlesinger beobachtete die lokale Reaktion auch 1—2 St. —18 (—24) Stunden nach der Injektion. Er verwendete als Gradmesser der Stärke der Lokalreaktion das Zentimetermaß und fand folgende größte Durchmesser der Rötung:

(Zahlen in %)	Rötung flüchtig u. unbedeutend	3 cm	5 cm	8 cm	10 cm	15 cm u. mehr
nach der 1. Injektion	8	20	30	25	12	5
dasselbe m. milderem Impfst.	5	29	34	22	10	—
nach der II. Injektion	7	17	20	30	21	5
nach der II. Injektion	29	42	18	9	2	—

Auch er konnte nach der II. Injektion die stärkste Reaktion feststellen.

Von den regionären Lymphdrüsen, die durch den Impfstoff beeinflußt werden können, kommen bei der Impfung unter die Brusthaut die infra- und supraclaviculären Drüsen, die Drüsen der Achselhöhle und am Hals in Betracht. Ich fand bei der I. Typhusschutzimpfung in 11,8% Drüsenschwellung, die einige Tage anhielt (einmal sogar 8 Tage); die Hälfte der Fälle wies wiederum die II. Injektion auf (I. Injektion 4,4%; II. Injektion 6,1%; III. Injektion 1,3%). — Die Wiederimpfung zeitigte 4,0% Drüsenschwellung (I. Injektion 2,0%; II. Injektion 2,0%).

Fast immer waren die geschwollenen Drüsen druckempfindlich. In manchen Fällen waren lymphangitische Streifen deutlich zu sehen. Bei einem Mann mit lymphatischer Konstitution waren die Drüsen der Achselhöhle, Brust und am Hals bis zum Ohr einige Tage lang stark geschwollen.

Daß die auftretenden Drüsenschwellungen auf Verunreinigungen bei der Injektionstechnik beruhen, möchten wir von der Hand weisen, da mit Beobachtung peinlichster Steri-

lität geimpft wurde. Auch einer mangelnden Sterilität des Impfstoffes kann keine Schuld zugeschoben werden. Die Drüsenschwellung war vollkommen unabhängig von der Herkunft des Impfstoffes, wie sich durch Vergleich der Lymphdrüsenreaktion von Leuten, die unmittelbar hintereinander mit dem gleichen Impfstoff geimpft wurden, zeigte. — In der neueren Literatur ist die Drüsenschwellung nicht immer eingehend gewürdigt worden. Nur wenige machen exakte Angaben wie z. B. Stieve, der sie in 35% der Fälle findet; viele konstatieren eben nur, daß Drüsenschwellung vorkommt, geben aber keine Zahlenwerte an.

Allgemeinreaktion.

Wohl die wichtigste und das Allgemeinbefinden am meisten beeinträchtigende Begleiterscheinung der Typhusschutzimpfung ist die Temperaturerhöhung. Zugleich mit der Injektion wurde die Anfangstemperatur jedes Mannes gemessen. Sodann wurde noch am selben Tage 5—6—7 Stunden später die Temperatur (in der Achselhöhle gemessen) festgestellt. Auch an den folgenden Tagen wurde die Temperatur weiter beobachtet. Wir fanden bei der I. Typhusschutzimpfung im ganzen 18,2%, die mit Temperatur über 37,5° reagierten. Von diesen 18,2%

entfallen auf die I. Injektion 11,1%
„ „ II. „ 83,3%
„ „ III. „ 5,6%.

Bei der II. Injektion traten also die meisten und auch die höchsten (—39,4°) Temperaturen auf, bei der III. die wenigsten. Am Morgen nach der Impfung waren die Temperaturen fast ausnahmslos wieder normal.

Bei der Wiederimpfung hatten 23,9% der Fälle Temperaturen über 37,5°; von diesen

entfallen auf die I. Injektion 62,8%
„ „ II. „ 37,1%.

Hier brachte also die I. Injektion die meisten Temperaturerhöhungen.

Dreyfuß fand bei 225 Geimpften in 16,88% Temperaturerhöhung und ebenso die meisten und höchsten Temperaturen bei der II. Injektion, nämlich 71,05%, bei der III. die wenigsten.

Stieve teilt mit: von ca 1600 Geimpften hatten 21% (rektal gemessen) Temperatursteigerungen bis zu 38,0°, in 3,4% der Fälle einen Temperaturanstieg über 38° bis zu 39°

ja selbst 40°. Im Verlauf von 3—5 Stunden steigt die Kurve steil an und fällt lytisch ab (event. über mehrere Tage sich erstreckend). Bei der II. Injektion hatten 12% bis 38,0° und 2,3% über 38,0°; bei der III. Injektion 7% bis 38° und nur einmal über 38°.

Schlesinger konstatierte von 1340 Mann bei Patienten, die zu Bett liegen konnten in 23% erhöhte Temperaturen, davon in 8% Fieber; Mannschaften und Pfleger, die im Dienst verblieben, zeigten noch nach 24 Stunden, in 15—8—2,5%, Temperatursteigerungen, ja Fieber.

Die Pulsfrequenz entsprach im allgemeinen der Temperatur. In 6 Fällen war eine Pulsbeschleunigung nur in einer früher durchgemachten Herz-, Lungen- oder Gelenkerkrankung zu suchen, die anamnestisch festgestellt werden konnte und deren Folgen später noch nachzuweisen waren.

Laqueur erklärt nach eingehenden Untersuchungen, daß am Morgen nach der Impfung nur gerade angedeutet eine Tendenz zu einer Erhöhung der Pulszahl besteht; er findet den Puls 14—18 Stunden nach Impfung um 1,3 (0,8) Schlag in der Minute erhöht.

Mit der Temperatur in naher Beziehung steht der Schüttelfrost. Durch eigene Beobachtung und durch Nachfragen wurde festgestellt, daß bei einer Anzahl von Geimpften 2—3 Stunden nach der Injektion ein richtiger Schüttelfrost auftrat, der 1—2 Stunden andauerte und dann einem Schweißausbruch mit nachfolgendem Schlaf Platz machte. In weniger ausgeprägten Fällen kam es häufig nur zu einem manchmal länger dauerndem Frost- und später folgendem Wärmegefühl. Die I. Injektion zeigte keinen Schüttelfrost, die II. Injektion in 10,8%, die III. in 0,3%. — Bei der Wiederimpfung hatten nach der I. Injektion 5,9% Schüttelfrost, nach der II. 5,0%.

Kürzere oder längere Zeit nach der Impfung treten häufig mehr oder minder starke subjektive Allgemeinerscheinungen auf, die sich verschieden äußern. Manche fühlen sich abgeschlagen, matt, haben keinen rechten Appetit. Bei anderen ist das Allgemeinbefinden stärker beeinträchtigt; sie klagen über Kraftlosigkeit, Schwere in den Gliedern und sind unfähig zu größerer körperlicher Arbeit. Diese Symptome schwinden aber bald wieder, namentlich, wenn man die Leute sich einige Stunden hinlegen läßt. Mitunter macht sich ein „dummes Gefühl" im Kopf bemerkbar, Unlust zu geistiger Arbeit, zum Lesen und Schreiben; dieses stärkere Unwohlsein kann sich bis zu Kopfschmerzen steigern. Wir fanden bei der I. Typhusschutzimpfung in mehr als der

Hälfte sämtlicher Fälle ausgesprochene Kopfschmerzen, nämlich 56,7%. Dabei entfallen

auf die	I. Injektion	19,9%
„ „	II. „	31,8%
„ „	III. „	5,0%.

Diese Kopfschmerzen blieben ohne therapeutische Maßnahmen häufig 2 Tage hartnäckig bestehen.

Bei der Wiederimpfung waren die subjektiven Allgemeinerscheinungen in der Hauptsache denen der I. Impfung gleich. Kopfschmerzen zeigten sich in 44,6% der Fälle und zwar

bei der	I. Injektion	in	18,4%
„ „	II. „	„	26,2%.

Stieve fand nur in 5% aller Fälle Kopfweh (nach Alkoholgenuß 60%).

Schlesinger stellt folgende Zahlen auf:

nach der	I. Injektion	16%	Kopfschmerz
„ „	II. „	21%	„
„ „	III. „	5%	„

Von den Erscheinungen des Digestionstraktus interessieren besonders Erbrechen und Durchfall. Zum Erbrechen kam es bei der I. Typhusschutzimpfung im ganzen 4 mal, also in 1,3%; bei der I. Injektion 2 Fälle, bei der II. Injektion 2 Fälle. Brechreiz wurde häufiger angegeben und zwar

bei der	I. Injektion	1,0%
„ „	II. „	3,0%
„ „	III. „	0,3%
		4,3%.

Bei der Wiederimpfung trat Brechreiz auf

bei der	I. Injektion		in 2,7%
„ „	II. „		„ 0,7%
			3,4%.

Stieve erwähnt Erbrechen einmal und zwar bei der II. Injektion.

Nach Schlesinger kommt es in 3—4% zu Uebelkeit oder gar Erbrechen.

Nach der	I.	Injektion	zeigten	Uebelkeit	4%
„ „	II.	„	„	„	3%
„ „	III.	„	„	„	1%.

Löwy, ebenso Dreyfuß fanden in je einem Fall Erbrechen.

Wenn auch bei vorher normalem Stuhl Durchfall als Folge der Impfung angegeben wird, so ist doch Vorsicht in der Beurteilung geboten. Bei den Fällen, die wir beobachten konnten, dauerten die Darmerscheinungen ½—1 Tag an. Die I. Typhusschutzimpfung brachte im ganzen 7,4% Durchfall (I. 4,4%; II. 2,7%; III. 0,3%); die Wiederimpfung 0,7% (nur bei der I. Injektion ein Fall). Da wir an die Möglichkeit dachten, daß Leute, die auf die Impfung mit Durchfall antworteten vielleicht Bazillenträger seien, wurde von 5 Mann, die besonders stark reagierten, der Stuhl bakteriologisch untersucht; es fanden sich keine Typhuskeime.

Stieve fand in ca. 5% der Fälle eine einmalige dünnflüssige Stuhlentleerung; die Erscheinung trat bei den gleichen Personen auch nach der II. und III. Injektion auf; er faßt dieses als eine individuelle Art der Reaktion auf. — Wir konnten diese Beobachtung nicht machen, da nicht dieselben, sondern immer wieder andere von Durchfällen befallen wurden.

Franz Müller faßt Fieber, Durchfall und Schüttelfrost zusammen und hat

bei der I. Injektion	unter	409	Fällen	0,8%
„ „ II.	„	331	„	3,5%
„ „ III.	„	132	„	0,7%.

Ein Fall, den wir beobachten konnten, ist von besonderem, allgemeinen Interesse. Während nach der I. Injektion weder örtlich noch allgemein irgend welche Symptome auftraten, wurde der Mann nach der II. Injektion von einem Krankheitszustand befallen, der als Delirium angesprochen werden mußte. Ungefähr eine Stunde nach der Impfung befiel ihn große motorische Unruhe, Desorientiertheit über Ort und Zeit. Der Puls blieb gut, die Zunge war belegt, Urinbefund negativ. Die Temperatur war auf 39,1° gestiegen, fiel aber denselben Abend wieder auf 37,2°. Die nächsten 2 Tage war er noch etwas unruhig, hatte Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und des Nachts wenig Schlaf; am 3. Tag stellte sich Herpes labiales ein. — Eine Erklärung dieses Krankheitsbildes findet sich vielleicht darin, daß der Mann als Bierbrauer in Friedenszeiten gewohnt war täglich 10—11 Liter Bier zu trinken; außerdem gab er an täglich 20—30 Zigaretten und ca. 6 Zigarren geraucht zu haben. Die letzten Monate vor der Impfung hatte er nur wenig Alkohol genossen. Eine III. Injektion wurde nicht vorgenommen. — Bei der Wiederimpfung hatte derselbe Mann weder bei der I. noch bei der II. Einspritzung irgend welche Erscheinungen.

Von 3 Mann, die nach ihren glaubwürdigen Angaben vor 12, 18, 20 Jahren Typhus gehabt hatten, zeichnete sich keiner besonders aus; sie reagierten bei beiden Impfungen

fast gar nicht. Es zeigte sich aber, wie auch sonst vielfältig beschrieben ist, daß Leute, die zu Angina, Bronchitis, Durchfall disponierten oder Phtisikerhabitus hatten, häufig Halsweh, Husten, Durchfall und Atmungsbeschwerden bekamen. Zwei, drei Mann mit früheren Herz- und Gelenkerkrankungen reagierten ohne erkennbaren Grund, ohne Fieber oder Schüttelfrost, mit Pulsbeschleunigung und Gelenkschmerzen. Daß früher stattgehabter Abusus in Alkohol oder Nikotin besonders starke Impfreaktion hervorgerufen hätte, konnte abgesehen von dem bereits erwähnten Fall nicht festgestellt werden. Auch eine Untersuchung daraufhin, daß vielleicht schwächliche Leute, wie Schneider, Friseure, Schreiber usw. mehr unter der Impfung zu leiden gehabt hätten als kräftige Landbewohner, wie Bauern, Holzarbeiter usw. führte zu keinem Ergebnis. Was die Dienstfähigkeit nach der Impfung anbelangt, so schrieb die Medizinalverwaltung 24—48 Stunden Befreiung von körperlicher Anstrengung vor. Leute mit starken Impfreaktionen verordnet man natürlich am besten für den Tag Bettruhe, aber sonst konnten unsere Mannschaften ihren damaligen Dienst (Schanzen, Dreschbetrieb usw.) im großen ganzen ohne Beschwerden leicht ausführen. Reagierten doch nur mit leichter Rötung (ohne sonstige Reizerscheinungen) bei der 1. Typhusschutzimpfung 65,5%, bei der Wiederimpfung sogar 76,4%.

Eine stärkere Impfreaktion kann nach Noack im Sinn eines abgekürzten Typhus verlaufen. Ziersch sah gleichfalls einen ausgesprochenen, derartigen Fall. Auch wir hatten diesen Eindruck, namentlich, wenn die Reizerscheinungen sehr stark waren und vielleicht Fieber, Kopfschmerzen und Durchfall zusammentrafen. — Eine Beziehung zwischen örtlichen und Allgemeinerscheinungen, sodaß die eine von der anderen abhängig sei, ließ sich nich feststellen. — Es sei noch darauf hingewiesen, daß es sicherlich ein großer Fehler ist, aus der Stärke der Impfreaktion einen Schluß auf den Impferfolg zu ziehen, wie es der Laie ja nur zu gern tut.

Zum Schluß dieses Abschnittes möchte ich auf einen interessanten Punkt hinweisen. Stellen wir mal die von uns gefundenen Prozentzahlen der 1. und 2. Typhusschutzimpfung nebeneinander.

	1. T.-S.-I.	2. T.-S.-I.	1. T.-S.-I.	2. T.-S.-I.
	örtliche Reaktion		Drüsenschwellung	
I. Injektion	51,8%	46,6%	4,4%	2,0%
II Injektion	68,7%	34,2%	6,1%	2,0%
III Injektion	38,7%	—	1,3%	—

	1. T.-S.-I.	2. T.-S.-I.	1. T.-S.-I.	2. T.-S.-I.
	Temperatur über 37,5°		Schüttelfrost	
I. Injektion	11,1%	62,8%	0	5,9%
II. Injektion	83,3%	37,1%	10,8%	5,0%
III. Injektion	5,6%	—	0,3%	—

	1. T.-S.-I.	2. T.-S.-I.	1. T.-S.-I.	2. T.-S.-I.
	Brechreiz		Durchfall	
I. Injektion	1,0%	2,7%	4,4%	0,7%
II Injektion	3,0%	0,7%	2,7%	0
III. Injektion	0,3%	—	0,3%	—

	1. T.-S.-I.	2. T.-S.-I.
	Kopfweh	
I. Injektion	19,9%	18,4%
II. Injektion	31,8%	26,2%
III. Injektion	5,0%	—

Wir sehen, daß bei der ersten Typhusschutzimpfung die II. Injektion durchweg die höchsten Prozentzahlen aufzuweisen hat. — Auch andere Beobachter heben diese Erscheinung besonders hervor. — Das läßt sich wohl in erster Linie daraus erklären, daß bei der II. Injektion doppelt soviel Impfstoff eingespritzt wird, als bei der I. Injektion. Ueberempfindlichkeit wird nach einem so kurzen Zwischenraum von 7 Tagen wohl weniger in Frage kommen. — Noack beschreibt einen Fall, wo dieselbe Menge Impfstoff (0,5 ccm) injiziert wurde und die Reaktion trotzdem um vieles stärker war; er führt dies auf eine größere, durch die I. Injektion hervorgerufene Empfindlichkeit des Organismus zurück.

Vergleichen wir nun die Prozentzahlen der Wiederimpfung, so sehen wir, daß im Gegensatz zur 1. Typhusschutzimpfung gerade die I. Injektion die stärksten örtlichen und Allgemeinerscheinungen hervorruft, wo doch bei der II. Injektion auch das doppelte Quantum Impfstoff eingespritzt wird. Wir möchten nun die Vermutung aussprechen, daß bei diesem immerhin auffälligen Befund Anaphylaxie eine Rolle spielt. — Alle Eiweißantigene sind bekanntlich im Stande Anaphylaxie zu erzeugen. Wir glauben nun annehmen zu dürfen, daß durch die 1. Typhusschutzimpfung eine gewisse Ueberempfindlichkeit gegen das Eiweiß der Leiber des bakterium typhi entstanden ist. Es ist zu vermuten, daß nach 7½ Monaten noch genug anaphylaktische Reaktionskörper vorhanden sind, um die durch die Neueinverleibung des gleichartigen Eiweißes entstehende Reaktion der 2. Typhusschutzimpfung zu beein-

flußen. Es kommt eben wie bei allen anaphylaktischen Reaktionen auf das Verhältnis der Quantität und Leistungsfähigkeit des Reaktionskörpers zur Menge des wiedereinverleibten Eiweißes an. Davon hängt es ab, ob und wie viel Anaphylatoxin entsteht, das die Reaktion bedingt. Da nun vermutlich der größte Teil des Reaktionskörpers schon bei der I. Injektion verbraucht wird, so treten nach der II. In-Injektion geringere Reaktionen auf als nach der I. In welchem Verhältnis diese allergische Reaktion zu der wohl noch vorhandenen Immunität steht, dürfte schwer zu beantworten sein.

Ueber Agglutination nach Typhusschutzimpfung.

Leider war es mir nicht möglich, Opsonine, Stimuline und andere interessante Reaktionen im Blute der Geimpften zu studieren, da es mir im Felde bei der Sanitätskompagnie am Notwendigsten, sogar am Mikroskop, fehlte. Durch das liebenswürdige Entgegenkommen aber der Firma Merk, Darmstadt, wurde ich in die Lage versetzt, die Agglutinationsfähigkeit des Serums mit Hilfe des Ficker'schen Apparates zu prüfen.

Soweit es aus der mir zugänglichen Literatur ersichtlich war, sind sich wohl alle Autoren darüber einig, daß die Gruber-Widal'sche Reaktion schon bald nach erfolgter Impfung eintritt.

Nach Boral ist der Widal 24 Stunden nach der I. Injektion noch negativ (wogegen Dreyfuß die Agglutination bereits 24 Stunden nach der I. Injektion feststellt), um aber nach 5—6 Tagen positiv zu werden; nach der II. und III Injektion war Widal stets positiv.

Während Ziersch der Gruber-Widal'schen Reaktion weder quantitativ noch zeitlich Gesetzmäßigkeiten zuerkennt, hat Dreyfuß nach der II. Injektion ausnahmslos zunächst ein Sinken des Agglutinationstiters gefunden, was man als eine Art negative Phase betrachten könne. Der Titer ist dann nach 24 Stunden wieder und zwar meist erheblich gestiegen. Nach der III. Injektion trat ein Sinken des Titers nicht mehr recht in Erscheinung.

Klose stellte durch Auswertung einer großen Zahl von Seren geimpfter, nicht typhuskranker Franzosen eine gewisse Gesetzmäßigkeit der Agglutinationswerte fest. Es ergaben sich für Typhus:

bei der	I.	Einspritzung	Werte	von	1 : 200	bis	1 : 500
„ „	II.	„	„	„	1 : 500	„	1 : 1000
„ „	III.	„	„	„	1 : 1000		
„ „	IV.	„	„	„	1 : 2000	„	1 : 5000.

Hage und Korff-Petersen verfolgten bei einer Reihe von Leuten die Beeinflussung des Agglutationsvermögens durch die verschiedenen Impfungen, indem der Agglutinationstiter jedesmal 8 Tage nach der jeweiligen Impfung festgestellt wurde. Es agglutinierten:

	1:40	1:80	1:160	1:200	1:400	1:800	1:1600
Nach der I. Injektion							
Anzahl der Seren	3	1	5	1	—	2	—
Nach der II. Injektion							
do.	—	—	—	2	4	4	6
Nach der III. Injektion							
do	—	—	—	6	7	3	—

Es zeigen sich also nach der I. Einspritzung schon recht hohe Agglutinationswerte, die nach der II. noch etwas ansteigen, um aber schon 8 Tage nach der III. wieder abzufallen. Vor allem aber ist die individuelle Schwankung des Agglutinationsvermögens bei den einzelnen Geimpften augenfällig.

12—15 Tage nach der II. Injektion fand John bei 750 nach Pfeiffer-Kolle geimpften Soldaten:

negativ	0	1:100	23%
1:25	8%	1:200	50%
1:50	9%	1:400	10%.

Stieve führte bei 28 Personen die Gruber-Widal'sche Reaktion 8—21 Tage nach der III. Injektion aus und fand sämtliche Blutproben positiv, in zwei Fällen in einer Verdünnung von 1:600 Er spricht die Ansicht aus: die Agglutination ist im allgemeinen um so stärker, je länger nach der III. Injektion untersucht wird. Vollständig unabhängig war die Höhe der Agglutination von den bei der Impfung auftretenden Erscheinungen.

Hirsch behauptet, daß die Agglutination in einzelnen Fällen erst nach 30 Tagen und auch später auftreten könne.

Wie lange hält die Agglutinationsfähigkeit des Blutes Geimpfter an?

Ueber das zeitliche Verhalten der Agglutination zur Typhusschutzimpfung ist nur wenig exaktes mitgeteilt.

Cahn-Bronner haben 104 Fälle, bei denen die Typhusschutzimpfung 1—7 Monate zurücklag, auf Agglutation

untersucht. Bei 13 Mann, die vor 6—7 Monaten geimpft waren, zeigte sich folgendes Untersuchungsergebnis:

negativ	46,2%
1 : 50	53,8%
1 : 100	38,5%
1 : 200	23%.

Annähernd die Hälfte reagierten bereits negativ. — Außerdem stellten sie fest, daß der Titer individuell verschieden, bald rascher, bald langsamer, aber zu jeder Zeit gleichmäßig sinkt. Die auffälligste Erscheinung sei, daß nach nicht ganz 3 Monaten (mit dem 85. Tag!) ganz plötzlich ein großer Prozentsatz der Fälle nicht mehr agglutiniert, während vorher nicht ein einziger solcher Fall gefunden wurde. Sie erklärten das dadurch, daß bei dem weitaus größten Prozentsatz der Fälle der Titer eine Tendenz zum schnellen Sinken hat.

Die Umstände ermöglichten es mir 189 Mann der Sanitätskompagnie 7 Monate nach der 1. Typhusschutzimpfung auf Agglutination zu prüfen. Die Untersuchung der Blutproben fand statt in der Zeit vom 20. VII. bis 9. VIII. 1915. Ein Typhusfall war nicht zu verzeichnen gewesen. — Als Diagnostikum verwendete ich das Ficker'sche Typhusdiagnostikum von Merk und gewöhnlichen Typhusimpfstoff, der ja auch aus abgetöteten Bakterien besteht.

Es ist das Verdienst von Widal, zuerst (1896) darauf aufmerksam gemacht zu haben, daß die Agglutination auch bei abgetöteten Kulturen auftritt. Er benutzte Kulturen, die eine halbe bis dreiviertel Stunde hindurch auf 57—60° erhitzt waren. Pröscher tötete mit Formalin, Rolly mit Toluol ab. Lion verglich die verschiedenen Verfahren, auch das Ficker'sche Diagnostikum, miteinander und erachtete ihre Agglutinationsfähigkeit ziemlich gleichwertig.

Ich gebrauchte polyvalenten Impfstoff aus dem Kgl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch", der aus einem Gemisch mehrerer ausgewählter Typhusstämme bestand, die bei 54° C abgetötet und durch Carbolzusatz konserviert waren. (Prof. Neufeld.)

Die Blutentnahme erfolgte immer des Morgens mittels der Franke'schen Nadel durch Einstich in die Fingerkuppe oder das Ohrläppchen. Nach Loslösung des Blutkuchens mit einer ausgeglühten Nadel wurde ca. 8 Stunden gewartet, bis sich das Serum klar abgeschieden hatte. Mit der Pipette wurden sodann 0,2 ccm Serum in ein Spitzgläschen (Merk) gebracht und hierzu 0,8 ccm sterile Kochsalzlösung. Von dieser gemischten Serumverdünnung kam 0,5 ccm in ein zweites Spitzgläschen und dazu 0,5 ccm sterile Kochsalzlösung. In ein

drittes Gläschen kommt 0,1 ccm aus dem ersten Glas und in ein viertes 0,1 ccm aus dem zweiten Glas. Darauf kommt in das dritte und vierte Spitzglas je 0,9 ccm des geschüttelten Diagnostikums. Man hat dann im dritten Glas eine Serumverdünnung von 1 : 50, im vierten eine von 1 : 100. Die weiteren Verdünnungen werden genau so angestellt. In ein letztes Glas kam zu Vergleichszwecken das Diagnostikum allein. Sämtliche Gläschen wurden verschlossen, umgeschüttelt und dann bei Zimmertemperatur, vor Licht geschützt, stehengelassen. Nach ca. 15 Stunden wurde die Reaktion makroskopisch abgelesen und als positiv angesprochen, wenn die Bakterien des Diagnostikums zusammengeballt zu Boden gesunken waren und der Inhalt des Gläschens sich geklärt hatte. (Siehe Anweisung von Merk).

Von den 189 Mann konnte ich 34 Mann mittels Ficker's Diagnostikum, 143 Mann mußte ich mit Impfstoff untersuchen. Bei 12 Mann setzte ich, um eine Kontrolle zu haben, das Serum einmal mit Diagnostikum und einmal mit Impfstoff an. Es sei gleich erwähnt, daß das Serum im allgemeinen auf Ficker's Diagnostikum stärker und besser reagiert als auf Impfstoff; im großen ganzen aber sind die Werte annähernd gleich, so daß, da Ficker's Diagnostikum nicht hinreichend vorhanden war, behelfsmäßig Impfstoff verwendet werden konnte. (Siehe die Tabelle und die am Schluße reproduzierten Bilder.)

1.

	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1600
Fick. Diagn.	st. deutl. +	st. deutl. +	st. deutl.	schw. +	spur +	—
Impfstoff	st. deutl. +	st. deutl. +	+	spur +	—	—

2.

	1 : 50	1 : 100	1 : 200
Fick. Diagn.	st. deutl. +	—	—
Impfstoff	+	—	—

3.

	1 : 50	1 : 100	1 : 200
Fick. Diagn.	st. deutl. +	st. deutl. +	—
Impfstoff	deutl. +	—	—

4.

	1 : 50	1 : 100	1 : 200
Fick. Diagn.	st. deutl. +	spur +	—
Impfstoff	spur +	—	—

5

	1 : 50	1 : 100	1 : 200
Fick. Diagn.	—	—	—
Impfstoff	—	—	—

6.

	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400
Fick. Diagn	st. deutl. +	st. deutl. +	spur +	—
Impfstoff	deutl. +	deutl. +	—	—

7.

	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400
Fick. Diagn.	st. deutl. +	deutl. +	—	—
Impfstoff	st. deutl. +	spur +	—	—

8.

	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400
Fick. Diagn.	st. deutl. +	st. deutl. +	st. deutl. +	st. deutl. +
Impfstoff	st. deutl. +	deutl. +	deutl. +	+

9.

	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400
Fick. Diagn.	deutl. +	deutl. +	schw. +	—
Impfstoff	deutl. +	deutl. +	schw. +	—

10.

	1:50	1:100	1:200	1:400
Fick. Diagn.	st. deutl. +	st. deutl. +	schw. +	—
Impfstoff	st. deutl. +	st. deutl. +	st. deutl. +	schw. +

11.

	1:50	1:100	1:200	1:400
Fick. Diagn.	st. deutl. +	schw. +	—	—
Impfstoff	st. deutl. +	st. deutl. +	schw. +	—

12.

	1:50	1:100	1:200	1:400
Fick. Diagn.	st. deutl. +	st. deutl. +	—	—
Impfstoff	+	schw. +	spur +	—

Zwei nicht geimpfte Kontrollpersonen reagierten sowohl mit Ficker's Diagnostikum, als auch mit Impfstoff 1:50 negativ.

Die Untersuchung der 189 Mann ergab folgende Resultate: nach der vor 7 Monaten vorausgegangenen 1. Typhusschutzimpfung reagierten:

negativ	13 Mann	= 6,8%
positiv		
Verdünnung:		
1: 50	176 „	= 93,1%
1:100	134 „	= 70,9%
1:200	62 „	= 32,8%
1:400	19 „	= 10,0%
1:800	2 „	= 1,0%.

Von 3 Mann, die früher Typhus gehabt hatten und 7 Monate vor der Untersuchung geimpft waren, zeichnete sich keiner durch besondere Titerhöhe aus:

der 1. war vor 12 Jahren typhuskrank u. reagierte 1 : 100 +,
1 : 200 —,
der 2. „ „ 18 „ „ „ „ 1 : 50 —,
der 3. „ „ 20 „ „ „ „ 1 : 100 +
1 : 200 —.

Im Gegensatz zu Kahn-Bronner, wonach 80,5% nach 3 Monaten den Wert: **1 : 200** nicht mehr erreichten, hat unsere Untersuchung **nach 7 Monaten** einen Prozentsatz **von 67,2%** ergeben.

Bei der Verdünnung **1 : 400** fanden Kahn-Bronner, daß nach 3 Monaten 88,8% diesen Wert nicht mehr agglutinierten, während bei uns sich nach 7 Monaten **90%** herausstellten.

Als Ergebnis dieser Untersuchung stellt sich heraus, daß das Blut Typhusschutzgeimpfter die Eigenschaft der Agglutinationsfähigkeit nachweisbar doch lange Zeit beibehält. Wir können demnach vermuten, daß Immunitätserscheinungen noch vorhanden sind, wenn wir uns auch bewußt sind, daß Immunität und Agglutinationsphänomen nicht parallel laufen.

Eine Beziehung zwischen der Höhe und Dauer der Agglutination zur Stärke der Reaktion der 7 Monate vorher stattgefundenen Typhusschutzimpfung ließ sich nicht konstatieren. Verglich man den Agglutinationsbefund mit der an die Serumuntersuchung sich direkt anschließenden zweiten Typhusschutzimpfung, so ergab sich, daß weder negativer Ausfall der Agglutination noch hoher Titer örtlich oder allgemein die Impfreaktion beeinflußte.

Wie verhält sich nun die Gruber-Widal'sche Reaktion bei geimpften Typhusverdächtigen?

Während früher die Widal'sche Reaktion im Verein mit anderen Symptomen die Typhusdiagnose in einer Verdünnung von 1 : 100, 1 : 200 erhärtete, finden wir jetzt diese Reaktion bei Gesunden positiv, die vor einiger Zeit gegen Typhus geimpft worden sind.

Haben wir z. B. einen typhusverdächtigen Patienten mit einem Titer von 1 : 100 und können wir feststellen, daß er vor 7 Monaten gegen Typhus geimpft ist, so dürfen wir in einem solchen Falle die Widal'sche Reaktion nur mit Vorsicht oder überhaupt nicht verwenden; denn nach 7 Monaten können noch 70,9% in der Verdünnung 1 : 100 positiv reagieren (siehe meine Tabelle).

Wie sollen wir uns aber helfen, um die Gruber-Widal-sche Reaktion, bisher eins unserer wichtigsten Hilfsmittel, zur Typhusdiagnose wieder heranziehen zu können? Hat es Zweck, einen allgemein gültigen Schwellenwert festzusetzen?

Auf Grund ihrer Feststellungen kommen Stursberg-Klose zu der Ansicht, daß sich die Gruber-Widal'sche Reaktion auch bei Typhusgeimpften, wenigstens in vielen Fällen, sehr wohl zur Diagnose des Typhus verwerten läßt, wenn man ihr erst von gewissen, für die verschiedenen Verfahren der Impfung besonders zu ermittelnden „Schwellenwerten" die Beweiskraft zuerkennt. Stursberg-Klose glauben aus besonders hohen Agglutinationswerten, die die nach der Impfung erheblich überschreiten, diagnostische Schlüsse ziehen zu können.

Klemperer, Oettinger, Rosenthal und andere prüften diese Untersuchungen nach und stellten ebenfalls Schwellenwerte auf. Hohlweg dagegen, Hage, Korff-Petersen und besonders Dünner sprachen der Agglutination bei Geimpften jeglichen Wert ab. Dünner schreibt: Ein einheitlicher, für alle gültiger Schwellenwert ist unmöglich aus folgenden Gründen:

1) der verwendete Impfstoff zeigt qualitativ und quantitativ zu große Verschiedenheiten.
2) Jeder Geimpfte schwankt mehr oder weniger in der Produktion von Agglutininen.
3) Der Widal wird allmählich schwächer, je längere Zeit seit der letzten Impfung verstrichen ist.
4) Die Typhusstämme, die agglutiniert werden sollen, sind verschieden agglutinabel.

Einen brauchbaren Vorschlag, um die Agglutination wieder zur Typhusdiagnose heranziehen zu können, machte Hirschbruch. Er hält die Einführung eines allgemein gültigen Schwellenwertes für unrichtig; weder spreche ein hoher Grenzwert unbedingt für Typhus, noch ein niedriger einwandfrei gegen Typhus. Jeder einzelne Geimpfte hat eben seinen eigenen Schwellenwert. Bei in kurzen Zwischenräumen wiederholt angestellten Agglutinationsproben kann nun ein Ansteigen des Titers von großer diagnostischer Bedeutung sein. Es ist aber durchaus notwendig, daß jedesmal unter genau denselben Versuchsbedingungen, wie Hirschbruch sie angibt, gearbeitet wird. Er nennt die Reaktion dann positiv, wenn eine Steigerung der agglutinierenden Eigenschaften im Blut deutlich erkennbar und der Titer bei der zweiten Untersuchung mindestens 1:100 ist. Der Titer selbst wird dann so ausgedrückt, daß die zuerst festgestellte Zahl in

den Zähler, die spätere in den Nenner eines Bruches kommt und der Zeitintervall daneben gesetzt wird, z. B. $\frac{100}{150}$: 4 bedeutet 1. Befund 1 : 100, 4 Tage später 2. Befund 1 : 150 = Reaktion positiv. Möglichkeiten, wie Ueberschwemmung des Blutes mit Typhusbazillen und dadurch niedriger Titer bei der 2. Untersuchung, oder Gleichbleiben des Titers bei der 2. Untersuchung usw. beurteilt Hirschbruch noch besonders.

Diese Methode der Untersuchung bei geimpften Typhusverdächtigen dürfte zur Diagnose Typhus die besten Resultate geben.

Ueber das Verhalten der Leukozyten nach der Typhus-Schutzimpfung.

Im Blutbild interessieren besonders die Leukozyten. Es war mir Umstände halber nicht möglich, persönlich Untersuchungen darüber anzustellen. Einigen Angaben, nach denen nie oder selten Veränderungen im Blutbild gefunden wurden, stehen andere gegenüber, so die von Franz Müller:

Leukozytenzahl morgens vor der Nahrungsaufnahme

	Durchschnitt aus 9 Fällen	Durchschnitt aus 4 Fällen
	Leukozyten in 1 ccm.	
vor der Impfung	4260	5000
1. Tag nach der Einspritzung	6170	6150
2. „ „ „ „	4780	3910

Durch die Einverleibung des Impfstoffes wird also eine vorübergehende Leukozytose hervorgerufen.

Dreifuß findet am Abend des ersten Impftages häufig eine mäßige Leukozytose von 9000—12000. Darauf kam es zu einer Leukopenie mit Sinken resp. Verschwinden der eosinophilen Zellen. Die Leukopenie hielt in allen Fällen nur 24 Stunden an; es erfolgte dann Rückkehr zu normalen Werten. Bei der II. Injektion traten dieselben Erscheinungen nur stärker und ausgesprochener hervor. Bei der III. Injektion ging die nur geringfügige Leukozytose ohne Leukopenie zu normalen Werten über. Bei den Leukozytosen sah er eine geringe Zunahme der polynucleären neutrophilen Leukozyten. Eine auffallende Verminderung der Lymphozyten bemerkte er nicht. Bei den Leukopenien blieb das relative Verhältnis der einzelnen Leukozytenarten normal.

Lipp beobachtet, daß nach dem Eintreten der Leukopenie die polynucleären neutrophilen Leukozyten prozentualiter sinken, die Lymphozyten und eosinophilen Zellen dagegen zunehmen und sieht in dem Abfall der phagocytären Elemente eine Erklärung für die negative Phase. Am dritten Tage nach der II. Injektion ist das Blutbild wieder normal, nach der III. Injektion finden sich keine wesentlichen Veränderungen. (Kahn-Bronner.)

Unter 18 Fällen sah Löwy sechsmal ein deutliches Steigen der Leukozytenzahl um 1—2000 noch am selben Tag oder nach 24 Stunden. Die Leukozytenzahl steigt mit der Temperatur und pflegt dann wieder unter das ursprüngliche Niveau zu sinken.

Stieve: Meist findet sich eine relative und absolute Vermehrung der Lymphozyten, die Neutrophilen schwanken, die Eosinophilen sind normal oder vermindert. Die Gesamtzahl der Leukozyten bleibt in normalen Grenzen. 3—4 Wochen nach der letzten Impfung erlangt das Blut wieder seine normale Zusammensetzung, seine Untersuchung kann daher wieder diagnostisch verwertet werden.

Römer: Im Blutbild fällt eine absolute und relative Vermehrung der polynucleären Leukozyten auf, die etwa 2 Tage anhält. Die Lymphozyten zeigen eine relative, aber keine absolute Verminderung an Zahl. Das Auftreten von Myelozyten deutet auf einen Einfluß des Typhustoxins auf das Knochenmark hin. (Fränkel.)

Schneider: Wenige Tage nach der dritten Injektion tritt eine beträchtliche Leukopenie mit völligem Verschwinden der eosinophilen Leukozyten ein, die noch nach Wochen und in manchen Fällen sogar monatelang besteht.

Ziersch stellt folgende Sätze auf:

1) Nach der Typhusschutzimpfung tritt durchaus in der Regel, ebenso wie beim Typhus abdominalis sehr bald Leukopenie ein, die wir nach Monaten noch regelmäßig nachweisen konnten. Eine „negative und positive Phase" im Anschluß an die einzelnen Impfungen konnte nicht erkannt werden.
2) Das prozentuale Blutbild zeigte Analogien mit dem des genuinen Typhus abdominalis abgesehen von der nicht eintretenden Aneosinophilie.

Ickert: Durch die Typhusschutzimpfung ändert sich das weiße Blutbild in derselben Weise wie durch eine echte Typhuserkrankung.

Die Gesamtleukozytenzahl bleibt gleich, die Neutrophilen werden verringert, die Lymphozyten vermehrt (sie scheinen kompensatorisch für die fehlenden Neutrophilen einzutreten). Nach der Einspritzung tritt sofort geringe

Neutrophilie auf, als Ausdruck einer Knochenmarksreizung, sekundär dann Knochenmarkslähmung. Die Eosinophilen werden nicht berührt; die Mononucleären und Uebergangsformen erfahren häufig Steigerung. Die Lymphozyten sind wahrscheinlich Vermittler der Immunkörper. Die Höhe des Agglutinationstiters ist ganz unabhängig von der Qualität des weißen Blutbildes. Agglutination und Lymphozytose befinden sich nicht im Zusammenhang oder Abhängigkeitsverhältnis.

Reichmann's Blutuntersuchungen*) an Typhusgeimpften ergaben, daß die Lymphozyten, wie beim echten Typhus, zunächst ein Sinken und dann ein Ansteigen der Zellen zeigten, während die neutrophilen Zellen gerade ein entgegengesetztes Verhalten boten. 4—6 Wochen nach der letzten Impfung ließ sich in der Mehrzahl der Fälle keine cytologische Veränderung des Blutes mehr nachweisen.

Ueber Milzschwellung nach Typhus-Schutzimpfung.

Nach der Typhusschutzimpfung fiel verschiedenen Beobachtern häufig Milzvergrößerung auf.

Schlesinger, — er nennt zuerst Zahlenwerte, — beobachtete, daß sich die Milz in 5—8% der Fälle nach der Impfung für 1—3 (—8) Tage vergrößerte; manchmal sei die Milz auch palpabel gewesen.

Dreyfuß stellte in allen Fällen, mindestens nach einer der drei Injektionen eine sichere Vergrößerung der Milz fest. Er hat die Größe des Organs nicht nur perkutorisch und palpatorisch ermittelt, sondern auch mit dem Röntgenverfahren kontrolliert. $1^1/_2$ Tage nach der Impfung konnte er perkutorisch bereits eine Vergrößerung der Milz nachweisen, wenn auch zunächst nur gering. Die gefundenen Maße nahmen im Verlaufe des nächsten und übernächsten Tages immer mehr zu und erreichten ihren Höhepunkt $3^1/_2$ Tage nach der Injektion. Er fand jetzt Vertikalmaße zwischen 9,3 bis 11,2 cm. In den folgenden 2 Tagen kehrten die Maße zur Norm zurück. Von den drei Injektionen zeichnete sich besonders die II. durch Häufigkeit und Intensität der „Milzreaktion" aus. Die meisten Milztumoren von einem Vertikaldurchmesser von 8 und Horizontaldurchmesser von 12 cm an waren palpabel.

Nach Goldscheider kommen in den ersten Wochen nach der Ausführung der Typhusschutzimpfung Milzschwellungen vor bis zur mittleren Größe (bei tiefer Atmung bis 2 Finger breit unter den Rippenbogen reichend). Von 184 Mann, die bei der I. Typhusschutzimpfung dreimal, 3—5 Monate später zweimal gegen Typhus geimpft worden waren, ließ sich 8 Wochen nach der letzten Impfung

*) Aus Berl. kl. Wochenschr. 1916 No. 11.

Milzvergrößerung bei 6% rein palpatorisch feststellen, bei 8% wenn Palpation + Perkussion angewandt wurde. Nach Verlauf von 10 Wochen sah er einen merklichen Rückgang dieser Milzschwellungen. 4 Monate nach letzter Impfung fand er weder palpable Milz noch vergrößerte Milzdämpfung (festgestellt bei 121 dreimal geimpften Russen.) Nach 3 Monaten scheinen also Impfmilzschwellungen nicht mehr vorzukommen.

Während nach Schlesinger und Dreifuß der Milztumor nach 6—8 Tagen wieder verschwunden ist, konnte Goldscheider somit nachweisen, daß sich die Milzschwellung erst im Verlauf von Wochen allmählich zurückbildet.

Unsere eigenen Milzuntersuchungen erstreckten sich auf den Zeitraum vom 17. Oktober bis 11. November 1915, also etwas mehr als 8 Wochen nach der letzten Injektion der 2. Typhusschutzimpfung. Unter 188 von uns untersuchten Sanitätssoldaten fanden wir nur bei 3 Fällen eine palpable Milz (einmal sehr deutlich, zweimal weniger deutlich), also bei 1,6%. — Sämtliche Mannschaften befanden sich gesund, Typhuserkrankung kam weder vor, noch nach der Impfung vor. — Die durch Perkussion gewonnenen Zahlen der nachstehenden Tabelle beziehen sich auf den Vertikaldurchmesser der Milzdämpfung, perkutiert in der mittleren Axillarlinie. Die Dämpfungsgrenzen wurden in rechter, halber Seitenlage durch leise Perkussion festgestellt.*) Sowohl nach Müller und Seifert als nach Sahli darf man Milzvergrößerungen dann annehmen, wenn die Höhe der Dämpfung in der mittleren Axellarlinie 7 cm überschreitet oder wenn die Milz tastbar ist.

Wir fanden folgende Zahlen:

Vertikaldurchmesser der Milzdämpfung (mittl. Axillarlinie) in cm.	Zahl der Fälle	Prozente
nicht nachweisbar oder undeutlich	11	6,0
0— 2	8	4,3
2— 4	33	17,6
4— 5	32	17,0
5— 6	38	20,0
6— 7	36	19,1
7— 8	21	11,2
8— 9	3	1,6
9—10	2	1,1
10—11	3	1,6
11—12	1	0,5
Summe	188	100,0

*) Vergl. Münchener Med. Wochenschr. 1916, Nr. 2. Typhusschutzimpfung und Milzschwellung von Stabs-Arzt d. R. Dr. H. Kämmerer (München) und Ass.-Arzt d. R. W. Woltering.

Milzdämpfung als innerhalb der normalen Grenzen gelegen haben wir nach unserer Tabelle in 84%, müßten also in 16% der untersuchten Fälle von Milzvergrößerung sprechen. Halten wir uns nun aber vor Augen, daß man bei der Perkussion der Milz leicht Fehlerquellen begegnet, so werden wir gut tun zum mindesten 1 cm dafür in Anrechnung zu bringen; wir können dann allerdings wohl mit Sicherheit von einer von der Norm abweichenden, vergrösserten Milz reden. Dies würde also bei den Fällen mit Dämpfungshöhen von 8—12 cm zutreffen. Wir haben also jetzt sichere Milzschwellungen in 4,8%. In den 3 bereits erwähnten palpablen Fällen hatten wir eine Dämpfungshöhe von: 10,5—6,1—5,6 cm. (Man sieht, daß Palpalität und perkutorischer Befund sich nicht immer entsprechen, was in Lungenemphysem und Meteorismus der Därme seine Ursache haben kann.) Hiervon ist der erste Fall mit 10,5 cm bereits in den 4,8% einbegriffen. Um nun eine annähernd richtige Prozentzahl zu bekommen, müssen wir die beiden anderen palpablen Fälle mit hineinbeziehen; wir würden dafür 1% zu rechnen haben.

Das Resultat unserer Untersuchungen ist:

Bei mehrmals Typhusschutzgeimpften kommen Milzvergrößerungen mäßigen Grades nach circa 8wöchentlichem Zwischenraum noch in 5,8% vor.

Impfmilzschwellungen bestehen doch länger fort als Schlesinger und Dreyfuß annehmen.

Wir haben, ebenso wie Goldscheider, die Ueberzeugung gewonnen, daß bis zu mindestens 10 Wochen nach letzter Impfung das Symptom des Milztumors bei der Diagnosestellung von Erkrankungen mit großer Vorsicht zu verwerten ist.

Ueber intrakutane Reaktion nach Typhusschutzimpfung.

Entsprechend der Pirquet'schen Tuberkulose-Reaktion stellten Wolff-Eisner im Jahre 1908 Untersuchungen an mit abgetöteten Typhusbakterien und fanden keine besonderen Unterschiede zwischen Gesunden und Typhuskranken. Nach Link zeigten von 3 Patienten die im Jahre vorher an Typhus krank gewesen waren zwei eine starke Reaktion auf intrakutane Reaktion, während der dritte, obwohl dieser Fall noch mit einer zweiten Kultur geimpft wurde, überhaupt nicht reagierte. (Link stellte die erste Nachschau 24

Stunden nach der Impfung an.) Bei 4 normalen Fällen, die nie Typhus gehabt hatten, trat nur geringe, oder gar keine Rötung und Schwellung auf.

Aehnlich gute Resultate hatte Deehan im Jahre 1909. Verschiedene Untersuchungen der nächsten Jahre in Frankreich und Amerika führten zu dem Ergebnis, daß die Cutireaktion bei Typhus nicht als spezifisch anzusehen sei.

Im Jahr 1915 stellte Altstädt nach Impfung und Beobachtung von 22 Mann folgende Sätze auf:

1) Individuen, die anamnestisch nicht mit Typhus zusammengekommen sind, reagieren im allgemeinen intrakutan negativ, solche, die den Typhus überstanden haben, nach Jahren noch ausgesprochen positiv, in unseren Fällen noch bis zu 27 Jahren.
2) Durch die Typhusschutzimpfung wird die zelluläre Empfindlichkeit gegen das eingespritzte Antigen erhöht, sowohl bei Nichtkrankgewesenen, als auch bei denen die Typhus überstanden haben.
3) Die durch Schutzimpfung künstlich erzeugte Empfindlichkeit kann noch nach 10 Jahren nachzuweisen sein.

Altstädt setzte die Intrakutanreaktion mit Typhusimpfstoff (Pharm. Inst., Berlin), der auf 60° erhitzt war. Von den 22 Untersuchungspersonen hatten 14 keinen Typhus gehabt, 7 ihn vor längerer oder kürzerer Zeit überstanden und einer war vor 9 Jahren prophylaktisch geimpft.

Angeregt durch die Beobachtungen Altstädt's prüfte ich genau nach seinem Vorschlag 140 Mann, die 7—8 Monate vorher gegen Typhus geimpft waren. Die Reaktion wurde gesetzt mit Impfstoff aus dem kaiserlichen Gesundheitsamt.

> Zur Herstellung des polyvalenten Typhusimpfstoffes wurden 6 verschiedene Typhuskulturen benutzt. Die 24stündigen Agarkulturrassen der 6 Stämme wurden mit Kochsalzlösung abgeschwemmt, die Typhusbazillen durch 1stündige Erhitzung auf 54° im Wasserbad abgetötet und die Aufschwemmungen mit 0,5% Phenol enthaltender Kochsalzlösung soweit verdünnt, daß in 1 ccm der Aufschwemmung $^1/_3$ Oese Kulturmaterial enthalten war. (Bumm.)

Von diesem Impfstoff wurden 0,5 ccm intrakutan in die Haut des Oberarms steril eingespritzt, sodaß sich eine schöne Quaddel bildete. Um Fehlerquellen, wie Infektionsröte, zu vermeiden, wurde die Reaktion erst am vierten Tage abschließend beurteilt und als positiv angesprochen, wenn dann noch Infiltration und Rötung vorhanden war. Die Infiltration konnte häufig nur durch Befühlen genau festgestellt werden.

Von vornherein machte die Methode der intrakutanen Reaktion auf uns einen unzuverlässigen Eindruck. Sie trat wenig prägnant hervor und häufig war es bei aller Objektivität schwer zu erkennen, ob jenes noch als positiv zu bezeichnen sei, oder nicht. Starke Reaktionen, wie Bläschenbildung oder Nekrosen traten nie auf. Die von Altstädt übernommene Wertbemessung mit positiven Zeichen (wie +++) ermöglichen eine graduelle Einteilung der Reaktion; sie besagen aber nichts anderes, als daß eine verhältnismäßig starke Rötung mit Infiltration vorhanden war.

Die von uns untersuchten 140 Mann reagierten nun folgendermaßen:

negativ	22,8%	
+	37,1%	77,0%
++	32,1%	
+++	7,8%	

Von 9 ungeimpften Kontrollpersonen, die anamnestisch nichts mit Typhus zu tun hatten, waren 8 negativ, 1 schwach positiv. Daß 7—8 Monate nach stattgehabter Typhusschutzimpfung von 140 Mann ungefähr 1/3 intrakutan negativ reagierten, ist wohl darauf zurückzuführen, daß die zelluläre Reaktionsfähigkeit bereits geschwunden ist.

3 Personen, die früher Typhus durchgemacht hatten, aber nie geimpft waren, reagierten durchwegs negativ.
Der 1. hatte vor 7 Jahren Typhus u. reagierte negativ
„ 2. „ „ 10 „ „ „ „ mittelst. (++),
„ 3 „ „ 15 „ „ „ „ negativ.
Ein vierter hatte vor 3 Jahren Typhus gehabt und war vor 7 Monaten gegen Typhus geimpft, er reagierte auch negativ.

Unsere Befunde bieten also keine Stütze für die Behauptung Altstädt's, daß vor Jahren überstandener Typhus noch intrakutane Reaktionen auslösen könne.

Zwischen intrakutaner Reaktion und Agglutinationsbefund, den ich ungefähr zu gleicher Zeit erhob, scheint insofern ein Zusammenhang zu bestehen, als von denjenigen (11 Mann), die intrakutan verhältnismäßig sehr stark reagierten, keiner einen negativen Agglutinationsbefund hatte, sondern alle im Durchschnitt 1:200 reagierten.

Von 26 intrakutan Negativen, deren Agglutinationsfähigkeit des Blutes geprüft wurde, agglutinierten 7 überhaupt nicht, die anderen im Durchschnitt nur 1:100.

Wollen wir dieser Zusammenstellung einige Bedeutung beilegen, so wirft sich die Frage auf:

Besteht bei Typhusgeimpften zum wenigsten zu einer gewissen Zeit ein konstantes Verhältnis zwischen intrakutaner Reaktion und Agglutination oder zwischen Reaktivität der Haut und des Blutes gegenüber dem Virus?

Die zweite Typhusschutzimpfung, aus zwei Einspritzungen mit 7tägigem Intervall bestehend, ermöglichte es zu beobachten, wie sich der menschliche Körper kurze Zeit nach stattgehabter Impfung gegenüber intrakutaner Einverleibung des Virus verhält. Den Vorschlag Altstädt's die zweite intrakutane Reaktion 10 Tage nach der letzten subkutanen Impfung zu setzen, konnte äußerer Umstände halber nicht Folge geleistet werden. Ich konnte erst am 13. resp. am 19. Tag die Untersuchung anstellen. Es wurde wiederum Impfstoff (0,5 ccm) unter denselben Kautelen wie das erste Mal eingespritzt.

Der Impfstoff wurde vom hygienischen Institut, Berlin, aus 6 verschiedenen Stämmen hergestellt, von denen je 3 aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie und aus dem königl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch" für diesen Zweck geliefert waren. Von jedem Stamm wurden Schrägagarkulturen angelegt, nach 18—20stündigem Wachstum mit 2,5 ccm Bouillon abgeschwemmt und (mittels Platinschlinge) mit dieser Aufschwemmung Agar-Kolle-Schalen möglichst gleichmäßig beimpft. Nach20stündigem Wachstum Abschwemmen der Kolleschalen mit je 540 ccm steriler NaCl Lösung. Einfüllen der Abschwemmung in je 1 Liter-Kolben. Nach Vorwärmen der Kolben im Wasserbade, Einstellen derselben $^3/_4$—$1^1/_2$ Stunden in einem auf 54° C eingestellten Wärmeschrank. Hierauf Zusammengießen von je 6 Kolben — von jedem Stamm 1 Kolben — in einen großen 5 Literkolben und Zusatz von 6×60 ccm 5prozentiger Phenollösung, sodaß eine 0,5prozentige Phenolmischung entsteht. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur Abfüllen mittels Heberapparat in die endgültigen Flaschen. Probeaussaat von jeder Flasche in Bouillon nach 2tägiger Beobachtung der Sterilitätsproben. Verschluß der Flaschen mit übergebundenen Gummistopfen und Staniolkapseln.

(Prof. Heymann.)

Wiederum wurde am vierten Tage die Reaktion abgelesen.

Bei diesmal 92 Mann ergab sich folgendes:

negativ	45,6%	
+	28,2%	54,2%
++	23,9%	
+++	2.1%	

Im allgemeinen schien bei der zweiten intrakutanen Impfung die Reaktion weniger stark zu sein, als bei der ersten. Gleich auf den ersten Blick ist auffallend, daß bei-

nahe die Hälfte der Fälle negativ reagiert. — Wollen wir nun die obenerwähnte Unzuverlässigkeit der Methode außer acht lassen und die oft zweifelhaft erscheinenden Reaktionen verwerten, so ist es, wenn wir die Prozentzahlen vergleichen, interessant, daß ungefähr 2 Wochen nach der subkutanen Impfung nur 54,2% sich positiv verhalten, während sich nach einem Zeitraum von 7—8 Monaten 77% positiv finden.

Liegt der Grund vielleicht darin, daß anstatt wie Altstädt vorschlägt 10 Tage nach der letzten Subkutanimpfung, wir 3 resp. 9 Tage später die zweite Intrakutanreaktion gesetzt haben oder ist vielmehr anzunehmen, daß die zelluläre Allergie nach einem so kurzen Zeitraum von etwa 2 Wochen ihre höchste Intensität noch nicht erreicht hat?

Letztere Ansicht hat die größere Wahrscheinlichkeit für sich. Wir glauben also, den verhältnismäßig hohen Prozentsatz von negativen Reaktionen darauf zurückführen zu müssen, daß zur Zeit der zweiten Untersuchung noch nicht genügend Antikörper gebildet waren.

Vielleicht ist es möglich einen Zeitpunkt festzulegen, wo sämtliche Intrakutanreaktionen positiv verlaufen; er müßte zwischen 2 Wochen und 7 Monaten liegen.

Ueber Späterscheinungen nach der Typhusschutzimpfung.

Neben- und Folgeerscheinungen, die mit der Typhusschutzimpfung verbunden sind, sind nach 2—3 Tagen geschwunden. Todesfälle, die allein in direktes Abhängigkeitsverhältnis mit der subkutanen Impfung zu setzen sind, sind weder im In- noch Ausland bekannt geworden.

Schwere Krankheiten im Anschluß an Typhusschutzimpfung habe ich selbst bei ca. 1200 Impfungen und darüber nicht beobachten können.

In der Literatur finden sich nun einige wenige Angaben über Krankheitserscheinungen, die aber stes ohne dauernde Schädigungen zu verursachen, vorübergegangen sind. So berichtet Toeniessen über Venenthrombosen, die in 2 Fällen kurz nach der zweiten bezw. dritten Impfung aufgetreten sind. Diese sind bekanntlich beim Typhus abdominalis nicht selten und wahrscheinlich auf Schädigungen der Venenwand durch toxische Wirkung der Typhusbazillen zurückzuführen (Freiwerden der Endotoxine aus den toten Bazillen und spezifische Giftwirkung auf das Zirkulationssystem). Auch bei der Immunisierung dürften die Throm-

bosen auf gleiche Weise zu erklären sein: denn die Impfung mit toten Bazillen kann die gleichen pathologisch-anatomischen Veränderungen bewirken wie die lebenden Bazillen.

Ott berichtet ähnliches von einer Krankenschwester, welche nach der zweiten Impfung mit multiplen Venenthrombosen erkrankte.

Hirsch beobachtete eine isolierte neuritis vestibularis nach Typhusschutzimpfung, wie ja auch häufig beim echten Typhus das Ohr in Mitleidenschaft gezogen wird in Form einer oft schweren Mittelohreiterung oder neuritis nervi octavi.

Kolle und Lentz, Dziembowski und Freund konnten Malariarezidiv nach Typhusschutzimpfung beobachten.

Matko, Barthel, Friboes und andere sahen in einzelnen Fällen Hauterscheinungen, wie Roseolen, Scharlach-, Masern- und Urtikaria ähnliche Exantheme.

Kurze Zusammenstellung der Erscheinungen bei und nach der Typhusschutzimpfung.

Auf Grund meiner Beobachtungen und der bisher veröffentlichten Literatur komme ich zu folgender Zusammenstellung der Haupterscheinungen nach der Typhusschutzimpfung und Vorschlägen für ihre Ausführung:

Als Ort der Impfung kommt in erster Linie die Brust zwischen Schlüsselbein und Brustwarze in Betracht. Die beste Impfzeit ist für Soldaten und arbeitende Bevölkerung der Spätnachmittag, um die eventuell auftretenden Reizerscheinungen während der Nacht abklingen zu lassen. Die Einspritzungen finden subkutan in 8tägigem Intervall statt, wobei das erste Mal 0,5 ccm, die anderen Male je 1,0 ccm Impfstoff injiziert wird. Es muß natürlich steril gearbeitet werden, bei jedem neuen Fall eine frisch ausgekochte Nadel. Von der Impfung sind auszuschließen: Phtisiker, überhaupt Fiebernde, Menstruierende, Bejahrte. Schwangerschaft und Wochenbett sind keine Kontraindikationen. (Engelhorn.)*)

Bei den Erscheinungen, die die Typhusschutzimpfung macht, unterscheidet man örtliche und Allgemeinreaktion, die aber völlig unabhängig von einander sind.

Die örtliche Reaktion beginnt 2—3 Stunden nach erfolgter Injektion und äußert sich in Spannungsgefühl, Schwellung, Infiltration, Rötung (umschrieben oder diffus) um der Injektionsstelle. — Diese örtlichen Erscheinungen können

*) Aus Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 5.

1—2 Tage bestehen bleiben. Alkoholgenuß scheint sie stärker hervortreten zu lassen. — In 4—12% (Stieve 35%) tritt Schwellung der regionären Lymphdrüsen auf, die nach einigen Tagen wieder schwindet. Lymphangitis kommt vor.

Allgemeinerscheinungen:

Häufig: Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Schwere in den Gliedern, Unfähigkeit zu körperlicher oder geistiger Arbeit.

Kopfschmerzen in etwa 42—57% aller Fälle, nach Stieve nur 5% (ohne Alkoholgenuß).

Fieber in ca. 16—26%.

Schüttelfrost in etwa 11%.

Brechreiz ungefähr 2—4%; Erbrechen 1—2%.

Durchfall ca. 5—7%.

Oertlich wie auch allgemein zeichnet sich die II. Injektion immer durch eine stärkere Reaktion des Impfstoffes aus; bei einer Wiederimpfung die I. Injektion.

Veränderungen, die der Impfstoff im Blut setzt:

Auf einer geringfügigen sofort einsetzenden Leukozytose folgt eine nur ca. 24 Stunden anhaltende Leukopenie, wobei die eosinophilen Leukozyten sinken oder gar schwinden. Lymphozyten verdrängen dabei die Neutrophilen an Zahl. — Während nach Stieve und Reichmann das Blut mehrere Wochen nach letzter Impfung wieder seine normale Zusammensetzung hat, behauptet Ziersch eine noch nach Monaten bestehende Leukopenie, Schneider eine ebensolang bestehende Aneosinophilie.

Die Agglutinationsfähigkeit des Blutes beginnt bereits sehr bald (24 Stunden) nach der Injektion. Nach der dritten Einspritzung wird der Agglutinationsbefund ausnahmslos positiv. Es können dann Werte von 1:2000 bis 1:3000 und darüber auftreten. — Die Agglutinine gegen Typhus bleiben lange Zeit im Blut nachweisbar; nach 7 Monaten reagieren noch 32,8% in einer Verdünnung von 1:200 und 10,0% 1:400; vollständig negativ reagieren nach diesem Zeitraum nur etwa 7% (eigene Beobachtung). Höhe des Agglutinationstiters und Veränderungen des Leukozytenbildes sind unabhängig voneinander. — Die Agglutinationsprüfung ist zur Typhusdiagnose dann noch verwendbar, wenn durch eine zweimalige Untersuchung mit einem Zeitintervall von einigen Tagen ein Ansteigen des Titers festgestellt wird. (Hirschbruch.)

Milzschwellung findet nach Typhusschutzimpfung wohl immer statt; sie ist in ca. 6—8% noch nach 8—10 Wochen nachzuweisen.

Die Intrakutanreaktion scheint praktisch von wenig Bedeutung zu sein; auffallend ist, daß nach 8 Monaten nach der intrakutanen Schutzimpfung mehr positive Fälle vorkommen, als nach 2 Wochen.

Aus der bisher veröffentlichten Kriegsliteratur geht hervor, daß die Impfungen von günstigem Einfluß auf die Zahl der Erkrankten und auf den Verlauf der Typhuserkrankungen sind und die Mortalität bei Geimpften erheblich geringer ist als bei Nichtgeimpften.

Auf Grund der Gefahrlosigkeit und der verhältnismäßig geringen Reizerscheinungen sollte deshalb die subkutane Typhusschutzimpfung nicht nur in Kriegszeiten durchgeführt werden, sondern besonders auch bei drohenden Epidemien im Lande sich einbürgern, sodaß wir des Nutzens, der sich bereits jetzt fühlbar macht, auch späterhin teilhaftig werden.

Literatur.

Altstädt. Zur Typhusimmunität. — Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 26.

Boral. Ueber Kriegstyphus. — Med. Klin. 1915. Nr. 17.

Cahn-Bronner. Typhusschutzimpfung und Typhusdiagnose bei Geimpften; Med. Klinik 1915. Nr. 35.

Dreyfuß. Ueber die klinischen Begleiterscheinungen der Typhusschutzimpfung. Inaugural-Dissertation, Frankfurt a. M. 1915.

Dünner. Die Verwendbarkeit der Widal'schen Reaktion bei Schutzgeimpften. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 26.

Dziembowski. Ein Malariarezidiv nach Typhusschutzimpfung. — D. M. Wochenschr. 1915. Nr. 45.

Goldscheider. Impfmilzschwellung und Typhusdiagnose. D. M. Wochenschrift 1915. Nr. 40.

Hage, Korff-Petersen. Typhusschutzimpfung und Typhusdiagnose. D. M. Wochenschr. 1915. Nr. 45.

C. Hirsch (Göttingen). Ueber atypische Verlaufsformen des Typhus im Felde. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 30.

Cäsar Hirsch (Stuttgart). Isolierte neuritis vestibularis nach Typhusschutzimpfung. — D. M. Wochenschr. 1915. Nr. 34.

Hirschbruch. Die Untersuchung des Blutes gegen Typhus geimpfter Personen auf Agglutinine bei Typhusverdacht. — D. M. Wochenschr. 1915. Nr. 18.

Ickert. Der Einfluß der Typhusschutzimpfung auf das weiße Blutbild. Brauer's klin. Beiträge 1915. IV. Bd., H. 2.

John. Ueber vergleichende Typhusschutzimpfungen. — D. M. Wochenschrift 1915. Nr. 28.

Kolle-Wassermann. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 1913. Bd. III.

Kossel. Ueber Typhusschutzimpfung. — Berl. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 48.

Laqueur. Ueber die Unschädlichkeit der Typhusschutzimpfung. — Feldärztl. Beilage d. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 38.

Link. Ueber Hautreaktionen bei Impfungen mit abgetötetem Typhus-Paratyphus und Kolikulturen. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 14.

Löwy. Zur Symptomalogie der Typhusschutzimpfung. — Med. Klin. 1915, Nr. 26.

Medizinal-Abteilung des kgl. preuß. Kriegsministeriums 1905. — Beiträge zur Schutzimpfung gegen Typhus.

Franz Müller. Ueber die Reaktion nach der Typhusschutzimpfung. — Wiss. Abend der Militärärzte der Garnison Ingolstadt. 23. I. 1915.

Paul Th. Müller. Vorlesungen über Infektion und Immunität. 1912.

Noack. Ueber Typhusimmunität und Typhusimpfung. — Zeitchs. f. klin. Medizin, Bd. 82, H. 1 u. 2.

Römer. Klinische Erscheinungen nach der Typhusschutzimpfung. — Beitr. zur Klin. der Inf.-Krkh. 1915, 4, H. 1.

Sax. Die Schutzimpfung gegen Typhus. — Med. Klin. 1914. Nr. 40.

Schlesinger. Die Begleiterscheinungen der Typhusschutzimpfung auf Grund von 1340 Impfungen. — Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr 13.

Schneider. Ueber Leukopenie und Aneosinophilie nach Typhusschutzimpfung. — D. med. Wochenschr. 1915. Nr. 14.

Stieve. Beobachtungen bei Typhusschutzimpfung mit dem Russel'schen Impfstoff. — Feldärztl. Beil. d. Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 7. Die Leukozyten bei der Typhusschutzimpfung. — D. Archiv f. klin. Med. 1915. Bd. 117, H. 4 u. 5.

Stursberg-Klose. Zur Frage der Bewertung der französischen Typhusschutzimpfung und der diagnostischen Bedeutung der Gruber-Widal'schen Reaktion bei Typhusgeimpften. — Feldärztl. Beilage Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 11.

Toenniessen. Länger dauernde Krankheitserscheinungen im zeitlichen Zusammenhang mit der Typhusschutzimpfung. — Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 13.

Ziersch. Beobachtungen bei Typhusschutzimpfung. — Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 39.

Lebenslauf.

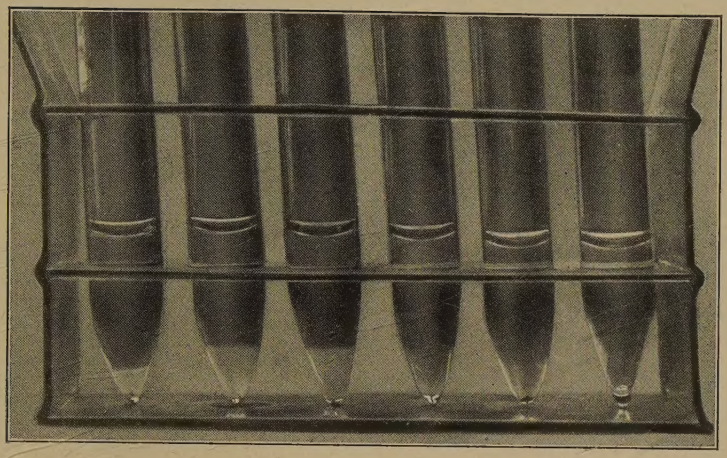
Am 17. Juni 1888 wurde ich, Wilhelm Woltering, als Sohn des prakt. Arztes Dr. Wilhelm Woltering, zu Münster-Westfalen geboren. Nach Besuch der Vorschule und des Gymnasiums Paulinum zu Münster, wo ich im Frühjahr 1909 das Zeugnis der Reife erhielt, widmete ich mich dem Studium der Medizin.

Ich besuchte die Universitäten Freiburg, Münster und München. Ende Juli 1911 legte ich in Münster die ärztliche Vorprüfung mit „gut" ab. Die klinischen Semester verbrachte ich in München. In dieser Zeit war ich einige Monate Coassistent in der I. Med. Klinik (Prof. Dr. v. Romberg) und ebenso auf der chirurgischen Station des St. Clemens-Hospitals zu Münster (Geh. Sanitätsrat Dr. Schölling). Im Juli 1914 wurde ich zum Staatsexamen zugelassen und hatte es, mit dem Prädikat „gut" bestanden, als der Krieg ausbrach.

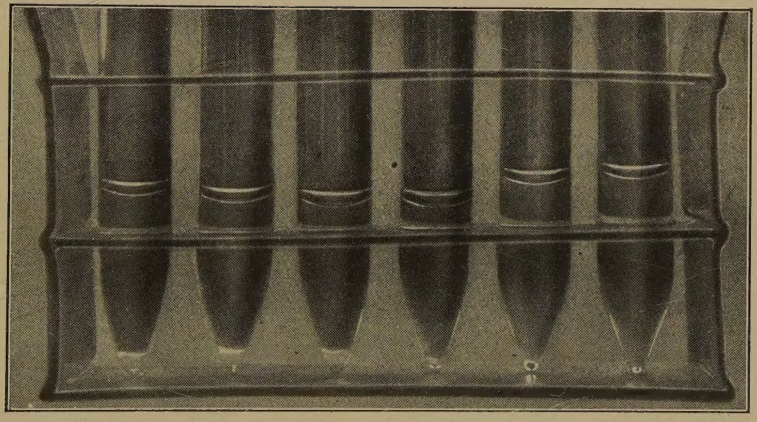
Auf Grund des Bundesratsbeschlußes vom 1. August 1914 erhielt ich durch Ministerialverfügung die Approbation als Arzt am 7. August 1914.

Da ich das erste Militärhalbjahr in meiner Vaterstadt bereits abgedient hatte, rückte ich gleich nach der Mobilmachung, zunächst als Feldunterarzt, mit einer Sanitätskompagnie ins Feld. Ende Dezember 1914 wurde ich zum Ass.-Arzt d. R. befördert. Im späteren Stellungskrieg hatte ich, allerdings unter erschwerenden Umständen, Gelegenheit mich dieser Arbeit zu widmen.

Herrn Geh.-Rat Professor Dr. Friedrich von Müller danke ich für die Uebernahme des Referates. — Herrn Stabsarzt der Res. Privat-Dozent Dr. Kämmerer spreche ich an dieser Stelle aufrichtigen Dank aus für Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit. — Meinen Chefärzten, Herrn Oberstabsarzt Dr. Härtel — späterhin Herrn Stabsarzt der Res. Dr. Lindl — bin ich ebenfalls zu großem Dank verpflichtet für die Gewährung der Möglichkeit, die Untersuchungen durchzuführen.



Blutſerum eines Mannes mit Fickers Diagnoſtikum angeſetzt.



Serum desſelben Mannes zur gleichen Zeit, angeſetzt mit Impfſtoff.